

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Relação entre Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono, Obesidade Infantil e Resistência à Insulina

Ana Filipa Antunes do Carmo

Maio'2018

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Relação entre Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono, Obesidade Infantil e Resistência à Insulina

Ana Filipa Antunes do Carmo

Orientado por:

Dr. Marco António Cabrita Simão

Maio'2018

RESUMO

A Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) tem aumentado a sua prevalência na população pediátrica, principalmente devido à epidemia global de obesidade infantil que se fez notar nas últimas décadas. Alguns dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos incluem a hipertrofia adenoamigdalina, a diminuição do calibre das vias aéreas superiores por infiltração de tecido adiposo e o aumento da adiposidade central.

A fragmentação do sono e a hipoxemia intermitente, resultantes da SAOS, têm sido associadas à progressão da síndrome metabólica. Nos adultos, as evidências demonstram uma correlação positiva, direta e independente entre a SAOS e a resistência à insulina. No entanto, na população pediátrica esta relação não parece estar tão bem estabelecida, sendo a sua associação inconstante.

Após análise de estudos para tentar compreender o verdadeiro impacto da SAOS na resistência à insulina na população pediátrica, concluiu-se que esta interação é dependente da puberdade e da obesidade pré-existente. Foi encontrada uma correlação positiva apenas no grupo de adolescentes obesos, não tendo esta sido verificada nos grupos de crianças pré-pubertárias e não obesas.

Futuros estudos são necessários para compreender o impacto a longo prazo da SAOS no metabolismo destas crianças.

Palavras Chave: Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono, Obesidade Infantil, Resistência à Insulina, Síndrome Metabólico

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FMUL

ABSTRACT

Obstructive Sleep Apnea (OSA) has increased its prevalence among the pediatric population, mainly due to the global epidemic of childhood obesity in the last decades. The pathophysiological mechanisms involved include the adenotonsillar hypertrophy, the narrowing of the superior airway due to adipose infiltration and the increased visceral adiposity.

The sleep fragmentation and the intermittent hypoxemia resulting from OSA have been associated with metabolic syndrome progression. In adults, evidence shows a positive, independent and direct correlation between OSA and insulin resistance. However, in the pediatric population this relation has been inconsistent.

After analyzing articles to understand the real impact of OSA on insulin resistance in the pediatric population, we concluded that this interaction depends on puberty and pre-existent obesity. We found a positive correlation only in the adolescent obese group, in contrast to the pre-puberty and non-obese groups.

Future studies are needed to understand the long-term impact of OSA on the metabolism of these children.

Key words: Obstructive Sleep Apnea, Childhood Obesity, Insulin Resistance, Metabolic Syndrome

ÍNDICE

I.	Abreviaturas	6
II.	Introdução	7
III.	MÉTODOS	8
IV.	Enquadramento teórico	9
1.	Síndrome de apneia obstrutiva do sono	9
a.	Definição	9
b.	Prevalência	9
c.	Sintomas	10
d.	Diagnóstico.....	10
e.	Mecanismos fisiopatológicos	11
f.	Tratamento	12
2.	Obesidade infantil	14
a.	Definição	14
b.	Epidemiologia	14
c.	Comorbilidades associadas.....	14
3.	Relação entre obesidade e síndrome de apneia obstrutiva do sono.....	16
4.	Impacto da síndrome de apneia obstrutiva do sono na resistência à insulina	18
V.	Resultados	20
VI.	Discussão	22
VII.	Conclusão.....	24
VIII.	Agradecimentos	25
IX.	Bibliografia	26
X.	Anexo I.....	30
XI.	Anexo II	31

I. ABREVIATURAS

CPAP – Continuous Positive Air Pressure

DMT2 – Diabetes Mellitus Tipo 2

DRS – Distúrbios Respiratórios do Sono

HDL – High Density Lipoprotein

HOMA-IR - Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance

IAH- Índice de Apneias e Hipoapneias

IMC – Índice de Massa Corporal

LDL – Low Density Lipoprotein

PSG – Polissonografia

RI – Resistência à Insulina

SAOS – Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono

SMet – Síndrome Metabólico

SNS – Sistema Nervoso Simpático

SRVAS - Síndrome de Resistência da Via Aérea Superior

II. INTRODUÇÃO

A expressão relevante que a obesidade tem na população pediátrica, bem como a crescente prevalência da Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) justificam este trabalho, cujo objetivo é sumarizar a relação entre SAOS e obesidade infantil, discutindo o impacto que esta patologia exerce na resistência à insulina em idade pediátrica.

Inicialmente, é feito um enquadramento teórico do tema, abordando-se a SAOS, a obesidade infantil e a interação fisiopatológica existente entre as duas patologias. Uma vez mostrado o racional, são analisados os diversos estudos selecionados relativamente ao tema, expostos os resultados e discutidos os mesmos.

Espero que este trabalho seja uma fonte de informação atualizada e útil para os profissionais de saúde que fazem o seguimento de crianças com obesidade infantil, bem como para todos os outros que recebem diariamente crianças nas suas consultas, alertando para os sintomas pouco específicos que permitem equacionar o diagnóstico de SAOS, prevenindo, assim, as consequências de um tratamento mais tardio.

III. MÉTODOS

Para a realização da presente revisão de literatura foi consultada a bases de dados *MEDLINE*. A estratégia de pesquisa incluiu a utilização das palavras MeSH: Obesidade Infantil AND Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono AND Resistência à Insulina AND Síndrome Metabólico. Da mesma forma, foi realizada uma pesquisa de artigos em diversas revistas das áreas da pediatria, sono e otorrinolaringologia, disponibilizadas pela biblioteca *on-line* da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa. A análise cruzada das referências bibliográficas de artigos selecionados permitiu identificar outras referências relevantes que foram incluídas. Foram ainda incluídos na pesquisa livros sobre o tema, classificações internacionais relativas à Síndrome de Apneias Obstrutiva do Sono e Obesidade em idade pediátrica. Os critérios de seleção e exclusão das referências encontradas tiveram em conta a revisão por pares, a idade da população (crianças dos 0 aos 18 anos) e o idioma em que foram escritas (português e inglês). Tratando-se de patologias recentemente estudadas, não foi colocado um limite temporal na pesquisa.

III. ENQUADRAMENTO TEÓRICO

1. SÍNDROME DE APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO

a. Definição

A Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) já foi largamente estudada nos adultos, mas só recentemente é que tem sido alvo de maior investigação na população pediátrica. ^[1]

A SAOS está inserida nos Distúrbios Respiratórios do Sono (DRS), um amplo espectro de doenças respiratórias que ocorrem exclusivamente durante o sono ou que são agravadas por este. ^[2, 3] As patologias que constituem o espectro dos DRS, ordenadas da menor para a maior gravidade, são as seguintes: ^[4-6]

- Roncopatia primária: ronco habitual mais de 3 noites por semana, sem anomalias ventilatórias associadas à polissonografia durante a noite (como apneias, hipoapneias) ou despertares. É a patologia mais leve e frequente, não devendo, no entanto, ser desvalorizada.
- Síndrome de Resistência da Via Aérea Superior (SRVAS): combina um aumento do esforço respiratório com despertares frequentes, mas sem obstruções da via aérea superior, e sem alterações nas trocas gasosas.
- SAOS: manifesta-se por eventos recorrentes de obstrução parcial (hipoapneia) ou completa (apneia) da via aérea superior, com anomalias ventilatórias (hipoxemia intermitente e hipercapnia) e alterações na arquitetura do sono (a ocorrência de despertares frequentes, tornando-se o sono fragmentado). ^[7-10]

b. Prevalência

Cerca de 1 a 5% das crianças apresenta SAOS, ^[5, 6] sendo que esta prevalência varia de acordo com a idade e com o sexo. Em crianças pré-pubertárias, a prevalência é idêntica entre os dois sexos, no entanto, após a puberdade, esta torna-se mais prevalente no sexo masculino, assemelhando-se à distribuição entre sexos verificada nos adultos. ^[10, 11]

Julga-se que esta variação possa ser mediada pelas alterações verificadas durante a puberdade. A nível anatómico, o comprimento da via aérea superior aumenta no sexo masculino e está diretamente relacionado com a colapsibilidade da via aérea superior. A nível hormonal, crê-se que a testosterona contribui para o aumento da colapsibilidade da via aérea superior, enquanto que o estrogénio e a progesterona são protetores, por razões

ainda não bem estabelecidas.

O aumento mais acentuado da gordura com o desenvolvimento da criança também difere na sua distribuição de acordo com o sexo após a puberdade. Nas raparigas a distribuição de gordura é habitualmente periférica, enquanto que nos rapazes esta é maioritariamente central, o que predispõe o sexo masculino para DRS. [12, 13]

c. Sintomas

A SAOS pode apresentar-se com sintomas noturnos e diurnos. [5, 11, 14]

O sintoma noturno mais comum é o ressonar durante o sono, sendo que algumas vezes os pais conseguem identificar pausas na respiração apesar do movimento tóraco-abdominal. Outros sintomas incluem suores noturnos, parassonias (como terrores noturnos) e enureses noturna secundária, respiração pela boca e a adoção de uma posição para dormir com hiperextensão do pescoço. [11, 14]

Os sintomas diurnos englobam cefaleias matinais, fadiga e alterações comportamentais. As alterações comportamentais divergem de acordo com a idade das crianças, sendo que nas crianças mais velhas ocorre um aumento da sonolência durante o dia, enquanto que nas crianças mais novas são observados comportamentos hiperativos, de falta de atenção e concentração. Em ambas as faixas etárias é referido uma diminuição do aproveitamento escolar, com melhoria após tratamento. [4-6, 14, 15]

d. Diagnóstico

A Polissonografia (PSG) é método complementar de diagnóstico *gold-standard* para a SAOS (anexo I). [3, 8, 14, 16] Durante o sono, este exame regista continuamente durante o sono a atividade cerebral (encefalograma e electro-oculograma), cardíaca (electrocardiograma), muscular, respiratória (fluxo naso-bucal, movimentos torácicos e abdominais) e oximetria (saturação da oxihemoglobina), permitindo fazer o diagnóstico e a classificação do SAOS em diferentes graus de gravidade através do Índice de Apneia e Hipoapneia (IAH) [17]. O IAH é definido como o número total de apneias e hipoapneias por cada hora de sono. [2, 18]

A SAOS é classificada como: [6, 7, 19-22]

- Leve, se $1 < \text{IAH} < 5$;
- Moderada, se $5 < \text{IHA} < 10$;
- Grave, se $\text{IHA} > 10$.

A apneia define-se como a cessação do fluxo de ar nas vias aéreas superiores (obstrução completa) na presença de movimentos respiratórios torácicos ou abdominais, por pelo menos dois ciclos respiratórios. A hipoapneia define-se pela diminuição de pelo menos 50% no fluxo de ar, associada a uma diminuição superior ou igual a 3% na saturação de O₂ e/ou ocorrência de despertares (*arousals*). [7, 14, 18]

A realização da PSG requer o internamento num centro especializado durante uma noite para monitorização dos parâmetros acima descritos. Quando este exame não se encontra disponível existem outras alternativas que, apesar de serem menos específicas e sensíveis, permitem avaliar a presença de DRS. É o caso dos questionários realizados nas consultas de pediatria, da oximetria de pulso noturna, da poligrafia respiratória e da polissonografia em ambulatório. [3, 6, 14]

A terceira edição da Classificação Internacional das Perturbações do Sono (ICDS-3) estabeleceu os seguintes critérios para o diagnóstico da SAOS pediátrica, sendo necessário cumprir pelo menos um critério do grupo A e outro do grupo B: [23]

A – A presença de pelo menos um dos seguintes:	B – A PSG apresenta pelo menos um dos seguintes:
<ul style="list-style-type: none"> - Ressonar - Respiração paradoxal ou esforço respiratório - Sonolência diurna, problemas comportamentais ou de aprendizagem 	<ul style="list-style-type: none"> - IAH > 1 - Padrão de hipoventilação obstrutiva (PCO₂ > 50mmHg) em 25% do tempo total de sono em associação com ressonar, respiração paradoxal ou redução do fluxo naso-bucal

Nas crianças em que haja suspeita de SAOS deverá ser realizada uma PSG para exclusão do diagnóstico.

e. Mecanismos Fisiopatológicos

Os mecanismos fisiopatológicos que culminam na SAOS ainda não são totalmente conhecidos, mas pode fazer-se a distinção de 4 fenótipos diferentes. [3, 5]

O primeiro fenótipo está relacionado com a hipertrofia adenoamigdalina. Afeta cerca de 2% de crianças e é mais habitual em crianças mais jovens, entre os 2 e os 8 anos.

O segundo fenótipo está associado a malformações craniofaciais, como a micrognatia, e a condições síndrómicas, como a Síndrome de Down ou a Síndrome de Pierre-Robin.

O terceiro fenótipo envolve distúrbios neuromusculares, como a distrofia muscular de Duchenne e a atrofia muscular espinhal, provocando uma diminuição do tônus muscular da via aérea superior, ficando esta mais suscetível à obstrução.

Por fim, o quarto fenótipo, relaciona-se com a obesidade que, quando presente, aumenta em 4 a 5 vezes o risco de desenvolver SAOS. ^[9, 17] A crescente epidemia de obesidade tem aumentado a prevalência deste fenótipo, e será este o foco do trabalho apresentado. ^[4]

f. Tratamento

Nas crianças, a primeira linha de tratamento para a SAOS é a adenoamigdalectomia. ^[2, 8, 21] As melhorias após adenoamigdalectomia ao nível dos parâmetros da SAOS (IAH, saturação de O₂, *arousals*) foram superiores em crianças não obesas comparativamente ao verificado em crianças obesas. ^[9] Foi verificado em diversos estudos que a presença de obesidade está associada a piores resultados após adenoamigdalectomia, tendo sido relatado que mais de 50% das crianças obesas submetidas a este procedimento continuam a apresentar um IAH > 5. ^[3, 19]

A segunda linha de tratamento é a ventilação por pressão positiva contínua durante o sono, conhecida como CPAP (Continuous Positive Air Pressure). ^[3, 14] Esta terapêutica requer bastante colaboração dos pais, mas principalmente das crianças, dificultando a adesão. (ver anexo I)

Outras modalidades de tratamento incluem: ^[3, 6]

- Próteses orais: ajudam a expandir a via aérea. São utilizadas em adultos quando estes não toleram o CPAP, mas ainda não existem estudos que comprovem a sua eficácia nas crianças. Devem apenas ser usadas em crianças mais velhas com um desenvolvimento completo da dentição.
- Uvulopalatofaringoplastia: consiste na redução dos pilares faríngeos e remoção da úvula e palato posterior por forma a aumentar o diâmetro da via aérea superior. É uma opção relevante para as crianças que não aderem ao CPAP, com uma eficácia entre 40-50%. No entanto, poderá ter complicações associadas, tais como insuficiência velofaríngea, estenose e disfagia.

- Terapia posicional: permite adotar uma posição durante o sono que diminui a obstrução da via aérea. Deve ser adaptada a cada paciente.
- Perda ponderal: sendo a obesidade um dos maiores riscos para a SAOS, a perda de peso deverá ser algo transversal a todos os tratamentos. No caso de crianças com obesidade mórbida pode considerar-se a cirurgia bariátrica. No entanto ainda não existem estudos que apresentem resultados a longo prazo, obrigando a que este procedimento seja consideravelmente ponderado na população pediátrica.

2. OBESIDADE INFANTIL

a. Definição

Obesidade tem como definição o excesso de gordura. Uma vez que nem sempre estão disponíveis técnicas que meçam diretamente a gordura corporal, o índice de massa corporal (IMC), calculado pelo peso em quilogramas a dividir pela altura em metros ao quadrado, é o utilizado para aferir o excesso de peso ou a obesidade em crianças a partir dos dois anos. Para crianças com menos de dois anos, baseamo-nos na relação direta entre o peso e a altura. ^[24]

4.2. Epidemiologia – Uma verdadeira epidemia

A obesidade infantil é considerada a epidemia do século XXI e um dos principais problemas de saúde pública. ^[25] Entre 1975 e 2016, a prevalência do excesso de peso ou obesidade em crianças entre os 5 e os 19 anos aumentou drasticamente de 4% para 18%. Mais de 340 milhões de crianças e adolescentes entre os 5 e os 19 anos são obesos ou têm excesso de peso. ^[26]

De acordo com um estudo realizado em 8 países europeus ^[27], cerca de 20% das crianças abaixo dos 10 anos sofre de excesso de peso ou obesidade, sendo a prevalência maior nos países mediterrâneos. Portugal encontra-se dentro do leque de países que têm uma maior taxa de excesso de peso – mais de 30% das crianças e adolescentes portugueses encontram-se acima do percentil 95. ^[28]

4.3. Comorbilidades associadas à Obesidade Infantil

A obesidade infantil está associada a comorbilidades afetas à maioria dos sistemas, sendo os principais o sistema cardiovascular, pulmonar, endócrino, gastrointestinal e músculo-esquelético. ^[17, 24] Com o aumento desta doença, tem-se notado igualmente um aumento da prevalência de patologias que até à data eram consideradas “doenças de adultos”, entre as quais a Resistência à Insulina (RI), Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2), esteato-hepatite não alcoólica, dislipidémia, aterosclerose e SAOS. ^[3, 4, 10, 15, 20]

A Síndrome Metabólica (SMet), presente em 4 a 10% de crianças nos Estados Unidos da América ^[9], é frequentemente relatado em crianças obesas. Este engloba obesidade central, hiperglicemia em jejum, dislipidémia (o aumento dos valores de triglicéridos e/ou a diminuição dos valores de HDL) e hipertensão, que traduzem um

risco aumentado de DM2, com consequente aumento do risco de doença cardiovascular e da taxa de mortalidade na idade adulta. [2, 3, 9, 10, 17, 22] Cerca de 10% das crianças obesas enquadram-se nos critérios para diagnóstico de SMet, sendo que a prevalência é maior em crianças com obesidade severa. (12,14,19)

O aumento da prevalência da SMet e da obesidade advêm de uma interação complexa entre causas genéticas, socioeconómicas, culturais e ambientais, especialmente relacionadas com o estilo de vida. [3, 9] Quando se pensa no “estilo de vida saudável” como fator preventivo para a obesidade e SMet, faz-se automaticamente uma ligação à dieta e à prática de atividade física. No entanto, considera-se atualmente que alterações na arquitetura do sono, como aquelas verificadas na SAOS, são também fatores de risco para a obesidade e para a SMet, aumentando não só o risco cardiovascular na infância, como projetando esse risco para a vida adulta destes indivíduos. [4, 10]

3. RELAÇÃO ENTRE OBESIDADE E SÍNDROME DE APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO

Como já foi referido, a SAOS está presente em cerca de 1-5% das crianças. Contudo, se se analisar isoladamente um grupo de crianças obesas, a prevalência de SAOS ascende exponencialmente, rondando os 50%. [5, 6, 11, 15, 29–31] Pode-se então aferir que há uma forte interação entre a obesidade e a SAOS, sendo que alguns dos mecanismos subjacente a esta correlação já foram identificados. [4]

Semelhante àquilo que acontece na população não obesa, a hipertrofia adenoamigdalina é uma das condições que despoleta a SAOS nas crianças obesas. [15] Curiosamente, a prevalência de hipertrofia adenoamigdalina é muito superior na população pediátrica obesa. [3, 16] Estudos realizados em adultos [3, 5, 14] apresentam como explicação para este facto alterações em mediadores endócrinos, consequente à obesidade, que provocam um aumento do crescimento somático, com aumento dos órgãos linfóides, palato mole e língua – acredita-se que o mesmo poderá ser aplicado às crianças. Ainda que a adenoamigdalectomia seja também o tratamento de primeira linha da SAOS em crianças obesas, verifica-se uma persistência do SOAS em 50% destas crianças após o tratamento, comparando com uma persistência do SOAS em 20% em crianças não obesas [22, 30]. Estes resultados apontam para outras causas subjacentes à SAOS além da hipertrofia do tecido linfóide.

O aumento de gordura no tecido subcutâneo do pescoço e respetiva infiltração nas vias aéreas superiores provoca uma diminuição do calibre das vias aéreas, aumentando a predisposição para o colapso das mesmas durante o sono. [4, 6, 15] Paralelamente, o aumento da adiposidade central, com deposição de gordura visceral na cavidade abdominal, exerce pressão ao nível da cavidade torácica, reduzindo a amplitude de movimentos do diafragma e da caixa torácica, conduzindo à diminuição da *compliance* pulmonar e da capacidade total. A subsequente redução do volume pulmonar provoca uma rigidez da via aérea que, por sua vez, reduz o efeito de “*tracheal tethering*”, aumentando o risco de colapso da via aérea e SAOS. [3, 14] Esta diminuição da capacidade funcional aumenta o risco para DRS por mecanismos de hipoventilação (que por si só já diminui o tônus muscular da via aérea), atelectasia, desequilíbrio na relação entre a ventilação e a perfusão e um aumento do esforço respiratório (com utilização dos músculos respiratórios acessórios) acabando por levar à fadiga. [3, 4, 6, 14, 15] Estas alterações são exacerbadas em decúbito e durante o sono, com redução de

estímulos do Sistema Nervoso Simpático (SNS) característicos do sono, provocando obstrução da via aérea superior. ^[14]

A obesidade, como fator de risco e promotor da SAOS, é conhecida e descrita na literatura há já algum tempo. Por outro lado, controversamente, a presença de SAOS contribui para o agravamento da obesidade e suas comorbilidades. (anexo II)

A fragmentação do sono, e consequente redução do sono eficaz, podem provocar um aumento da sonolência durante o dia, acabando por limitar a atividade física diária das crianças, tornando-as mais sedentárias e sob um maior risco de aumento de peso. ^[4, 6, 10, 15] Ocorre também um decréscimo significativo nos níveis de leptina e um acréscimo nos níveis de grelina. A leptina, produzida nos adipócitos, é uma hormona anorexigénica que provoca saciedade ao atuar ao nível do núcleo arcuato do hipotálamo. A grelina, produzida por células do estômago, estimula o apetite. Ambas as hormonas desempenham um papel fundamental na regulação da ingestão de alimento, e as alterações provocadas pela SAOS ao nível destas hormonas favorecem a obesidade. ^[6, 10, 15] Alguns estudos revelaram ^[6, 10, 21] que após adenoamigdalectomia ocorre uma normalização dos níveis de leptina e grelina. Não obstante as melhorias favoráveis à perda de peso, o IMC não diminui imediatamente após o tratamento. Pensa-se que, de forma semelhante aos adultos, devido à diminuição do esforço na ventilação após o tratamento, ocorra uma diminuição do consumo de calorias e um aumento da libertação da hormona do crescimento, fazendo com que a curto prazo, o peso destas crianças se mantenha, chegando por vezes a aumentar.

4. IMPACTO DA SÍNDROME DE APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO NA RESISTÊNCIA À INSULINA

Além da influência referida que a SAOS exerce sobre a obesidade, nos adultos, a SAOS é um fator de risco conhecido para a RI e DMT2, estando associado a um aumento da prevalência e gravidade da SMet. Nas crianças, a relação entre a SAOS e a RI é mais inconsistente. [18, 22]

A Resistência à Insulina (RI) é uma condição que ocorre quando as células não respondem devidamente à insulina, provocando um aumento dos níveis de glicose no sangue – hiperglicemia – por não haver absorção desta. Em resposta, o pâncreas aumenta a produção de insulina, levando a um aumento da sua concentração na corrente sanguínea – hiperinsulinémia – ainda que sem alteração na glicemia. [19] Existem vários métodos que permitem a avaliação do metabolismo da glicose, avaliando a sensibilidade à insulina, como o FSIVGTT (*Frequently Sampled Intravenous Glucose Tolerance Test*), CIGMA (*continuous infusion of glucose with model assessment*), HOMA-IR (*homeostasis model assessment insulin resistance*) e ITT (*insulin tolerance tests*). (35,36) O mais utilizado em estudos é o HOMA- IR, calculado pela relação entre a concentração de insulina plasmática em jejum e a glicémia em jejum. [3, 7, 21, 22, 33]

Apesar da fisiopatologia ainda não totalmente compreendida, acredita-se que a desregulação simpática, a Hipoxemia Intermitente (HI), a inflamação sistémica e a fragmentação do sono desempenhem um papel importante no impacto negativo que a SAOS exerce sobre a sensibilidade à insulina, desencadeando os seguintes mecanismos: (anexo II) [3, 4, 8–10, 21, 31, 33]

- Ativação do Sistema Nervoso Simpático (SNS): ocorre uma elevação dos níveis de cortisol e catecolaminas em resposta à hipercapnia e à diminuição da saturação de O₂, fazendo com que o doente desperte do sono várias vezes por noite - *arousals* - provocando a contração da musculatura lisa da via aérea de forma a desobstruí-la e a restabelecer o fluxo de ar, elevando a saturação de O₂. Estes picos de ativação do SNS inibem a secreção de insulina pelas células beta do pâncreas e estimulam a gliconeogénese hepática e a lipólise, aumentando a circulação de ácidos gordos. Isto vai inibir a sinalização da insulina e o *uptake* da glicose mediado pela insulina, aumentando assim a resistência à mesma; [7–9, 15, 19, 22]

- Stress oxidativo e inflamação sistémica: ocorre um aumento da produção de espécies reactivas de oxigénio, elevação da proteína C reactiva e de citocinas pró inflamatórias (TNF alfa, IL 6,);^[6, 9, 10, 19, 22, 33]
- Alterações nos níveis de adiponectina: produzida pelo tecido adiposo, a adiponectina é uma hormona sensibilizadora de insulina, que diminui a glicólise hepática e aumenta a oxidação de ácidos gordos no músculo. Foi comprovado *in vitro*, que as catecolaminas inibem a produção de adiponectina. Assim, acredita-se que o aumento da função simpática das crianças com SAOS possa suprimir a adiponectina, contribuindo desta forma para a resistência à insulina.^[18]

Os altos níveis de insulina vão provocar a redução a inibição da lipoproteína lípase, levando à lise dos adipócitos e à libertação de ácidos gordos no sangue, contribuindo para a dislipidémia.^[3] Apesar de ainda não estar bem estabelecido, acredita-se que a SAOS com a HI provoque um aumento nos níveis da Apoproteína B e uma *up-regulation* da stearoli – CoA desaturase 1, uma enzima hepática que tem um papel crucial na biossíntese dos lípidos, levando ao aumento dos triglicéridos e do colesterol total, com diminuição da HDL e aumento da LDL.^[34]

IV. RESULTADOS

São vários os estudos que evidenciam uma correlação positiva independente entre a SAOS e a RI, [5, 21, 22, 33, 35–39] enquanto outros não demonstram esta relação. [7, 17, 29, 40, 41]

Katidis et al. [41] verificaram que, numa amostra de 110 crianças não obesas, o IAH não foi um fator preditivo significativo em relação aos valores de HOMA-IR sugerindo que é a obesidade que influencia a RI e não a SAOS.

Tauman et al. [40] realizaram um estudo com 135 crianças entre os 5 e os 11 anos, com diferentes graus de gravidade de SAOS e de IMC. Não encontraram uma correlação positiva entre o IAH e os níveis de HOMA-IR e dislipidémia, tendo concluindo também que o aumento da RI e da dislipidémia estão relacionados com o nível de gordura corporal e não com a gravidade do SAOS.

Contrariamente, *Bushman et al.* [19] avaliaram um grupo de 42 adolescentes obesos, constatando que os níveis séricos de triglicéridos, glicose, insulina, HOMA-IR foram significativamente mais altos em adolescentes com SAOS quando comparados com adolescentes igualmente obesos, mas sem SAOS.

A relação entre a SAOS e a RI também é suportada por estudos que comparam o perfil lipídico e glicídico antes e após o tratamento do SAOS. *Koren et al.* [21] verificaram que os pacientes submetidos a adenoamigdalectomia apresentavam uma melhoria da gravidade da SAOS e uma consequente redução dos níveis de colesterol, insulina e HOMA-IR, mesmo sem alteração do IMC. Foi ainda demonstrado uma diminuição das citocinas inflamatórias e proteína C reactiva após o tratamento, contrastando com um outro estudo que não notou melhorias a nível metabólico na população não obesa, apesar da resolução do SAOS. [4, 17]

Ao analisar os diversos estudos, reparou-se que há uma maior correlação positiva entre a SAOS e as alterações no metabolismo quando a população estudada é obesa e adolescente, em contraste com a população pré-pubertária e com IMC normal. [7, 10] De fato, *Patinkin et al.* [42] através de uma meta análise que englobou todos os estudos realizados até 2016 que avaliavam o impacto da SAOS no metabolismo de adolescentes obesos, concluíram que a SAOS aumenta a RI, verificando um aumento do HOMA-IR.

Acredita-se que a SAOS, por si só, ou seja, em crianças não obesas, não tenha influência nos níveis de insulina. No entanto, em coexistência com a obesidade (o mais

comum na adolescência), pensa-se que tenha um efeito sinérgico no aumento da inflamação sistémica, ^[4, 18] e que ocorra uma interação com o tecido adiposo, intensificando a já existente resistência à insulina e ampliando o impacto que cada uma destas patologias exerce no metabolismo das crianças. ^[5]

V. DISCUSSÃO

Existem diversas justificações para esta disparidade de resultados na relação entre SAOS e RI na população pediátrica. Pode-se considerar a duração da SAOS na vida da criança, sendo que nas crianças mais novas, não terá existido tempo suficiente para estas patologias provocarem as interações observadas nas crianças mais velhas.^[7] Ou seja, é necessário um maior tempo de atuação da SAOS para que se façam notar as alterações metabólicas, e que por isso é que estas sejam mais evidentes nas crianças mais velhas. Outra justificação para a discrepância de resultados poderá estar associada com a puberdade.^[21, 33] Para além do aumento da prevalência da SAOS nas crianças após a puberdade, esta também é reconhecida como um período de elevada resistência à insulina^[18], dado o aumento da massa gorda, principalmente nos rapazes, com o acúmulo da gordura visceral a nível abdominal, predispondo para a RI.^[7] Assim, as crianças após a puberdade estão mais suscetíveis a RI como a SAOS, sendo logicamente a influência da SAOS no metabolismo mais marcada nesta idade.

Pode-se então fazer a distinção de dois grandes tipos de SAOS na idade pediátrica:^[7, 10, 30]

- SAOS tipo 1: predomina nas crianças mais jovens (pré-puberdade) e afeta igualmente os dois sexos, correlacionando-se com malformações crânio-faciais e hipertrofia adenoamigdalina.
- SAOS tipo 2: predomina em adolescentes obesos, maioritariamente do sexo masculino. Desenvolve-se no contexto de obesidade, sendo mais semelhante à SAOS encontrada nos adultos, apesar de a hipertrofia adenoamigdalina continuar a ser uma parte importante do mecanismo fisiopatológico.^[7, 10]

A disparidade dos resultados encontrados durante a pesquisa bibliográfica dificultou a escrutinação do tema. Dadas as diferenças verificadas, é importante fazer uma análise crítica dos resultados dos estudos, tendo em consideração as diferentes características dos grupos alvo em análise. Muitos estudos são feitos sem ter em consideração a puberdade, e mesmo os que fazem distinção entre grupo pré e pós-pubertário usam como critério a idade do paciente. A idade dos pacientes aproxima-se do estado de puberdade, mas não é tão preciso como o estadió de Tanner na determinação da mesma (por exemplo, uma criança de 10 anos já pode ter entrado na puberdade, enquanto outra de 13 não).^[18, 20] Pode-se ainda colocar em causa a utilização do IMC para classificação das crianças como obesas e não obesas. Apesar de

ser o mais utilizado e o mais fácil de obter, e de ser válido para a classificação da obesidade no dia a dia do médico assistente, o IMC não faz a distinção entre obesidade visceral e obesidade periférica, como é o caso da Ressonância Magnética (RM) e da DAXA (*Dual – Energy X-Ray Absorptiometry*)^[18, 43] Canapari et al.^[29] verificaram uma relação positiva entre adiposidade visceral e SAOS, independentemente do IMC. Sabe-se que a obesidade visceral tem influência mais significativa quer na RI, quer na SAOS.^[18, 31] Assim, pode-se estar a incluir na mesma população de estudo crianças com igual IMC, mas com tipos de obesidade diferente, o que irá influenciar os resultados do estudo.

A grande variação nas metodologias utilizadas na classificação da SAOS, da RI e até mesmo da obesidade, complica a comparação entre diferentes estudos e favorece a disparidade de resultados, sendo extremamente necessário uma crítica atenta para que não se alcancem falsas conclusões.

VI. CONCLUSÃO

A análise dos vários artigos permitiu inferir que existe apenas correlação entre a SAOS e a RI na presença de obesidade e na população adolescente, não havendo evidência desta relação nas crianças e adolescentes não obesos e nas crianças pré-pubertárias obesas. [17, 19, 40, 41]

Conclui-se que a SAOS provoca uma disfunção metabólica, nomeadamente nos níveis de insulina, se houver uma obesidade pré-existente e que ambas as patologias vão sinergicamente contribuir para a progressão e agravamento uma da outra. Existe uma relação circular entre estas três entidades: a obesidade é um risco *major* para o desenvolvimento de SAOS, a SAOS por sua vez, através da fragmentação do sono e HI, aumenta a inflamação sistémica e a RI, o que contribui para o agravamento da obesidade e suas comorbilidades, constituindo assim um ciclo vicioso. [3-5, 18] Isto ocorre maioritariamente após puberdade, pelo que se identifica o grupo de adolescentes obesos como grupo de risco, no qual se deve focar a atenção. [42]

No tratamento da obesidade deste grupo, além da ênfase dada à alimentação e ao exercício físico, dever-se-á ter em atenção a possível existência de SAOS, uma vez que os sintomas são muito gerais e poderão facilmente passar despercebidos. [6] Não só o tratamento da obesidade irá melhorar a SAOS, como o tratamento do SAOS também vai ajudar na resolução da obesidade. [7, 10]

A identificação e tratamento da SAOS precoce, através da adenoamigdalectomia e CPAP, permite reduzir a influência que esta exerce no metabolismo dos adolescentes, sendo uma ferramenta importante no combate à obesidade infantil, estando desta forma a reduzir também o risco de DM2 e doenças cardiovasculares na vida adulta destas crianças. [2, 21]

Uma vez que o aumento da incidência de RI na população pediátrica é relativamente recente, ainda não foram publicados estudos que avaliem o impacto que a SAOS tem no metabolismo glicídico a longo prazo. [8] Estudos futuros deverão focar os adolescentes, uma vez que este grupo é o mais vulnerável quer à SAOS, quer à SMet e suas consequências. [42]

VII. AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Óscar Dias e ao Dr. Marco Simão, pela disponibilidade em aceitar a orientação científica desta dissertação e pelo apoio prestado em qualquer altura.

Ao Eduardo, à Luísa, à Sara, ao Pedro e à Carlota pela paciência, encorajamento e incentivo demonstrados, assim como por toda a sua contribuição para esta tese final de mestrado.

VIII. BIBLIOGRAFIA

1. Amorim Adelina, Machado Augusta, Winck João Carlos, A.J. (2004) Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono em Crianças. *Acta Pediatrca Portuguesa*, **35**, 49–61.
2. Alonso-Álvarez, M.L., Terán-Santos, J., Gonzalez Martinez, M., Cordero-Guevara, J.A., Jurado-Luque, M.J., Corral-Peñafiel, J., et al. (2017) Metabolic biomarkers in community obese children: effect of obstructive sleep apnea and its treatment. *Sleep Medicine*, **37**, 1–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2017.06.002> (15 October 2017).
3. Arens, R. and Muzumdar, H. (2010) Childhood obesity and obstructive sleep apnea syndrome. *J Appl Physiol*, **108**, 436–44.
4. Hakim, F., Kheirandish-Gozal, L. and Gozal, D. (2015) Obesity and Altered Sleep: A Pathway to Metabolic Derangements in Children? *Seminars in Pediatric Neurology*, **22**, 77–85. <http://dx.doi.org/10.1016/j.spen.2015.04.006>.
5. Kassim, R., Harris, M.-A., Leong, G.M. and Heussler, H. (2016) Obstructive sleep apnoea in children with obesity. *Journal of Paediatrics and Child Health*, **52**, 284–290. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26748912> (20 October 2017).
6. Dehlink, E. and Tan, H.-L. (2016) Update on paediatric obstructive sleep apnoea. *Journal of thoracic disease*, **8**, 224–35. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4739955&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
7. Koren, D., Gozal, D., Philby, M.F., Bhattacharjee, R. and Kheirandish-Gozal, L. (2016) Impact of obstructive sleep apnoea on insulin resistance in nonobese and obese children. *European Respiratory Journal*, **47**, 1152–1161. <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01430-2015>.
8. Koren, D., O’Sullivan, K.L. and Mokhlesi, B. (2015) Metabolic and Glycemic Sequelae of Sleep Disturbances in Children and Adults. *Current Diabetes Reports*, **15**.
9. Bhushan, B., Maddalozzo, J., Sheldon, S.H., Haymond, S., Rychlik, K., Lales, G.C., et al. (2014) Metabolic alterations in children with obstructive sleep apnea. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, **78**, 854–859. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2014.02.028>.
10. Koren, D., Dumin, M. and Gozal, D. (2016) Role of sleep quality in the metabolic syndrome. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, **9**, 281–310.
11. DelRosso, L.M. (2016) Epidemiology and Diagnosis of Pediatric Obstructive Sleep Apnea. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*, **46**, 2–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26573241> (20 October 2017).
12. Influence of Gender and Age on Upper-Airway Length During Development (2009) **49**, 1841–1850.
13. Fuentes-Pradera, M.A., Sánchez-Armengol, Á., Capote-Gil, F., Quintana-Gallego, E., Carmona-Bernal, C., Polo, J., et al. (2004) Effects of sex on sleep-disordered

- breathing in adolescents. *European Respiratory Journal*, **23**, 250–254.
14. Narang, I. and Mathew, J.L. (2012) Childhood obesity and obstructive sleep apnea. *Journal of Nutrition and Metabolism*, **2012**.
 15. Blechner, M. and Williamson, A.A. (2016) Consequences of Obstructive Sleep Apnea in Children. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*, **46**, 19–26. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26631839> (20 October 2017).
 16. Kang, K.-T., Weng, W.-C., Lee, C.-H., Hsiao, T.-Y., Lee, P.-L. and Hsu, W.-C. (2016) Clinical risk assessment model for pediatric obstructive sleep apnea. *The Laryngoscope*, **126**, 2403–2409. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26973061> (20 October 2017).
 17. Erdim, I., Akcay, T., Yilmazer, R., Erdur, O. and Kayhan, F.T. (2015) Is metabolic syndrome associated with obstructive sleep apnea in obese adolescents? *Journal of Clinical Sleep Medicine*, **11**, 1371–1376. <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84954522576&doi=10.5664%2Fjcs.5266&partnerID=40&md5=db034ca7cf0308dac44857244769ef6c>.
 18. Kelly, A., Dougherty, S., Cucchiara, A., Marcus, C.L. and Brooks, L.J. (2010) Catecholamines, adiponectin, and insulin resistance as measured by HOMA in children with obstructive sleep apnea. *Sleep*, **33**, 1185–1191.
 19. Bhushan, B., Ayub, B., Loghmanee, D.A. and Billings, K.R. (2015) Metabolic alterations in adolescents with obstructive sleep apnea. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, **79**, 2368–2373. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2015.10.046>.
 20. Bhushan, B., Ayub, B., Thompson, D.M., Abdullah, F. and Billings, K.R. (2017) Impact of short sleep on metabolic variables in obese children with obstructive sleep apnea. *The Laryngoscope*, **127**, 2176–2181. <http://doi.wiley.com/10.1002/lary.26420>.
 21. Koren, D., Gozal, D., Bhattacharjee, R., Philby, M.F. and Kheirandish-Gozal, L. (2016) Impact of adenotonsillectomy on insulin resistance and lipoprotein profile in nonobese and obese children. *Chest*, **149**, 999–1010. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.15-1543>.
 22. Gozal, D., Sans Capdevila, O. and Kheirandish-Gozal, L. (2008) Metabolic alterations and systemic inflammation in obstructive sleep apnea among nonobese and obese prepubertal children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **177**, 1142–1149.
 23. Berry, R.B. and Wagner, M.H. (2015) Pediatric Obstructive Sleep Apnea. *Sleep Medicine Pearls*, 2015: 10.1016/B978-1-4557-7051-9.00021-8. <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9781455770519000218>.
 24. Kumar, S. and Kelly, A.S. (2017) Review of Childhood Obesity: From Epidemiology, Etiology, and Comorbidities to Clinical Assessment and Treatment. *Mayo Clinic Proceedings*, **92**, 251–265. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2016.09.017>.

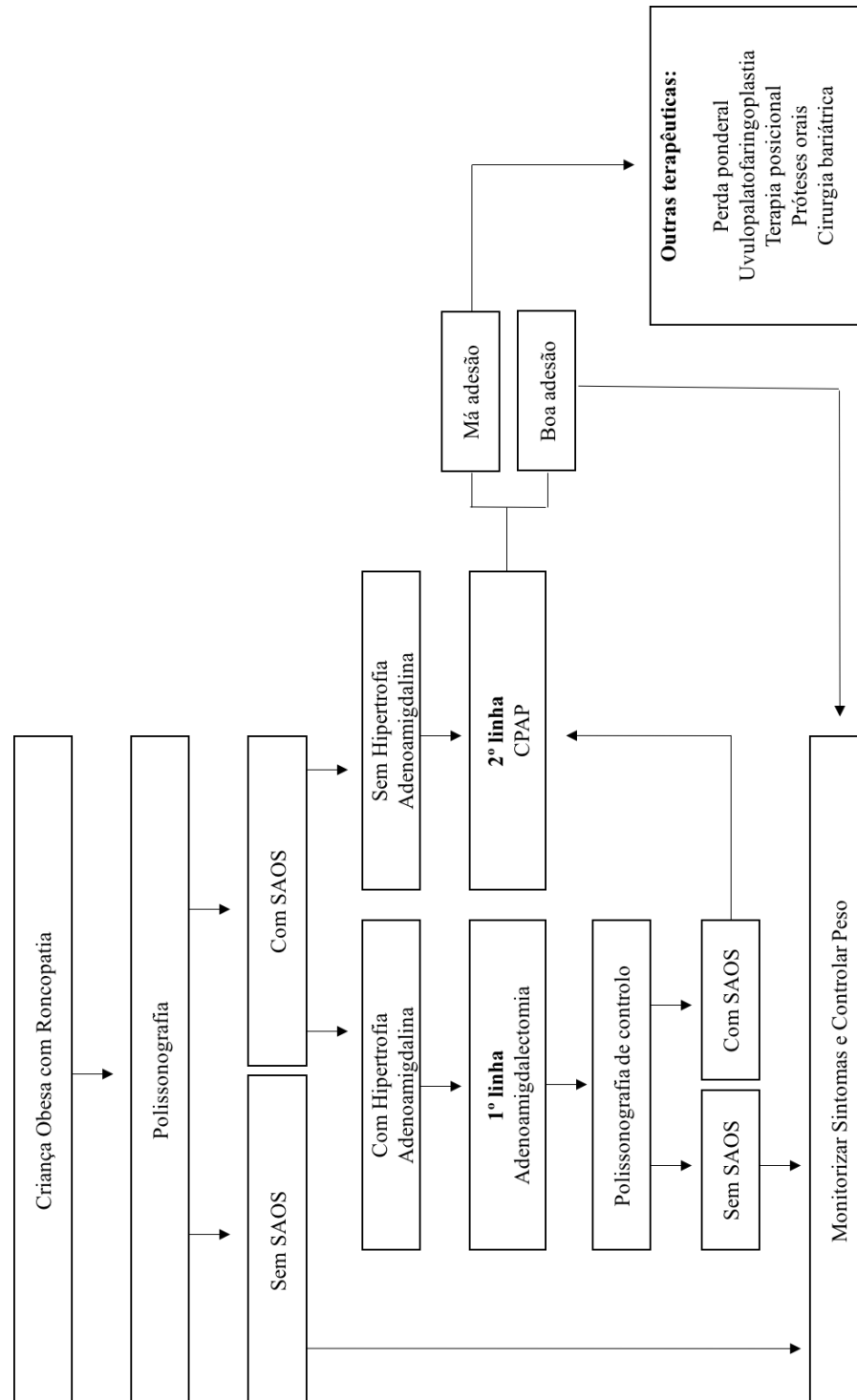
25. Xu, S. and Xue, Y. (2016) Pediatric obesity: Causes, symptoms, prevention and treatment (review). *Experimental and Therapeutic Medicine*, **11**, 15–20.
26. WHO | Obesity and overweight (2017) *WHO*, 2017.
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> (19 November 2017).
27. Ahrens, W., Pigeot, I., Pohlabeln, H., De Henauw, S., Lissner, L., Molnár, D., et al. (2014) Prevalence of overweight and obesity in European children below the age of 10. *International Journal of Obesity*, **38**, S99–S107.
<http://www.nature.com/doifinder/10.1038/ijo.2014.140>.
28. Antunes, A. and Moreira, P. (2011) [Prevalence of overweight and obesity in Portuguese children and adolescents]. *Acta Med Port*, **24**, 279–284.
29. Canapari, C.A., Hoppin, A.G., Kinane, T.B., Thomas, B.J., Torriani, M. and Katz, E.S. (2011) Relationship between sleep apnea, fat distribution, and insulin resistance in obese children. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, **7**, 268–273.
30. Spicuzza, L., Leonardi, S. and La Rosa, M. (2009) Pediatric sleep apnea: Early onset of the ‘syndrome’? *Sleep Medicine Reviews*, **13**, 111–122.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.smr.2008.07.001>.
31. Jalilolghadr, S., Yazdi, Z., Mahram, M., Babaei, F., Esmailzadehha, N., Nozari, H., et al. (2016) Sleep architecture and obstructive sleep apnea in obese children with and without metabolic syndrome: a case control study. *Sleep and Breathing*, **20**, 845–851.
32. Hermans, M.P., Levy, J.C., Morris, R.J. and Turner, R.C. (1999) Comparison of insulin sensitivity tests across a range of glucose tolerance from normal to diabetes. *Diabetologia*, **42**, 678–687.
33. Lesser, D.J., Bhatia, R., Tran, W.H., Oliveira, F., Ortega, R., Keens, T.G., et al. (2012) Sleep fragmentation and intermittent hypoxemia are associated with decreased insulin sensitivity in obese adolescent Latino males. *Pediatric Research*, **72**, 293–298. <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/pr.2012.73>.
34. Bhushan, B., Ayub, B., Thompson, D.M., Abdullah, F. and Billings, K.R. (2017) Impact of short sleep on metabolic variables in obese children with obstructive sleep apnea. *The Laryngoscope*, **127**, 2176–2181.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27868206> (20 October 2017).
35. Redline, S., Storfer-Isser, A., Rosen, C.L., Johnson, N.L., Kirchner, H.L., Emancipator, J., et al. (2007) Association between metabolic syndrome and sleep-disordered breathing in adolescents. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **176**, 401–408.
36. De La Eva, R.C., Baur, L.A., Donaghue, K.C. and Waters, K.A. (2002) Metabolic correlates with obstructive sleep apnea in obese subjects. *Journal of Pediatrics*, **140**, 654–659.
37. Li, A.M., Chan, M.H.M., Chan, D.F.Y., Lam, H.S., Wong, E.M.C., So, H.K., et al. (2006) Insulin and obstructive sleep apnea in obese Chinese children. *Pediatric Pulmonology*, **41**, 1175–1181.

38. Tsaoussoglou, M., Bixler, E.O., Calhoun, S., Chrousos, G.P., Sauder, K. and Vgontzas, A.N. (2010) Sleep-Disordered Breathing in Obese Children Is Associated with Prevalent Excessive Daytime Sleepiness, Inflammation, and Metabolic Abnormalities. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **95**, 143–150. <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2009-0435>.
39. Verhulst, S.L., Schrauwen, N., Haentjens, D., Rومان, R.P., Van Gaal, L., De Backer, W. a, et al. (2007) Sleep-disordered breathing and the metabolic syndrome in overweight and obese children and adolescents. *The Journal of pediatrics*, **150**, 608–12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17517244>.
40. Tauman, R. (2005) Obesity Rather Than Severity of Sleep-Disordered Breathing as the Major Determinant of Insulin Resistance and Altered Lipidemia in Snoring Children. *Pediatrics*, **116**, e66–e73. <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2004-2527>.
41. Kaditis, A.G., Alexopoulos, E.I., Damani, E., Karadonta, I., Kostadima, E., Tsolakidou, A., et al. (2005) Obstructive sleep-disordered breathing and fasting insulin levels in nonobese children. *Pediatric Pulmonology*, **40**, 515–523.
42. Patinkin, Z.W., Feinn, R. and Santos, M. (2017) Metabolic Consequences of Obstructive Sleep Apnea in Adolescents with Obesity: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Childhood Obesity*, **13**, 102–110. <http://online.liebertpub.com/doi/10.1089/chi.2016.0248>.
43. Oliveira, F.M., Tran, W.H., Lesser, D., Bhatia, R., Ortega, R., Mittelman, S.D., et al. (2010) Autonomic and metabolic effects of OSA in childhood obesity. *2010 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBC'10*, 2010: 10.1109/IEMBS.2010.5627789.

VIII. ANEXO I

Algoritmo sugerido para abordagem diagnóstica e terapêutica em crianças obesas com suspeita de SAOS.

Ter em conta que uma dieta saudável, a prática de exercício físico e alterações do estilo de vida com o objetivo de diminuir o IMC são essenciais para todas as crianças com obesidade, e transversais a outros tratamentos.



IX. ANEXO II

Diagrama que expõe a relação entre Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono, Obesidade e Resistência à Insulina, culminando na Síndrome Metabólica.
VAS= via aérea superior; CPT= capacidade pulmonar total;

